

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

(11) N° de publication :  
(à utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 598 319

(21) N° d'enregistrement national :

87 06454

(51) Int Cl<sup>4</sup> : A 61 K 9/58.

(12)

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 7 mai 1987.

(30) Priorité : US, 9 mai 1986, n° 861 188.

(71) Demandeur(s) : Société dite : ALZA CORPORATION, Société enregistrée conformément aux lois de l'Etat de Californie. — US.

(43) Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 46 du 13 novembre 1987.

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(72) Inventeur(s) : Atul Devdatt Ayer, Felix Theeuwes et Patrick S.-L. Wong.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : Cabinet Lepeudry, Armengaud Jeune.

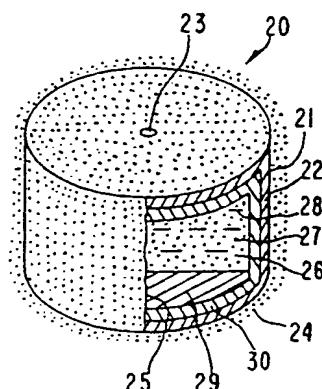
(54) Forme posologique pour délivrer une composition de médicament à un milieu d'utilisation.

(57) L'invention concerne une forme posologique pour délivrer soit 1 une dose de médicament après un certain délai, soit 2 une première dose et, après un certain délai, une seconde dose de médicament.

La forme posologique comprend une paroi 22 au moins partiellement semi-perméable qui définit une chambre 26 où sont logées une première couche comprenant une composition de médicament 27, une seconde couche 29 d'une composition d'hydrogel dont le volume augmente en présence d'un liquide extérieur entrant dans la chambre et une couche 30 d'une composition exempte de médicament qui entoure les première et seconde couches et sert à retarder la libération de la composition de médicament dont la sortie est assurée par au moins un passage 30 traversant la paroi. Une couche extérieure 24 facultative peut délivrer une dose immédiate de médicament.

Application au domaine pharmaceutique.

FR 2 598 319 - A1



La présente invention concerne une nouvelle forme posologique destinée à l'apport d'un médicament profitable en une ou deux doses impulsionales, c'est-à-dire des doses libérées en des temps relativement courts. Cette forme posologique peut délivrer une unique dose impulsionale de médicament au bout d'un certain délai, ou bien elle peut délivrer une dose impulsionale initiale de médicament suivie par une dose impulsionale retardée de médicament.

De nombreux médicaments exercent des effets profitables en étant administrés à un moment déterminé. Par exemple, les somnifères employés pour faciliter l'endormissement sont normalement pris avant le coucher, puis, si nécessaire, un certain temps après, par exemple quatre ou cinq heures plus tard. De même, l'apaisement symptomatique de l'anxiété et de la tension, et le soulagement de la douleur et de l'inflammation, nécessitent généralement une première dose impulsionale complétée après un certain délai par une seconde dose impulsionale. Une administration opérée par impulsions à intervalles récurrents est nécessaire pour l'apport rythmique de médicaments ayant une courte demi-vie, c'est-à-dire de médicaments qui perdent rapidement la moitié de leur activité thérapeutique en étant métabolisés ou excrétés. Il est également souvent souhaitable d'administrer un médicament sous une forme qui le rend ultérieurement disponible pour un apport impulsional. La nécessité d'un apport impulsional se rencontre lors d'un cycle circadien ou chronologique avec des médicaments ayant un premier post-effet marqué et avec des médicaments dont un taux faible et constant peut entraîner une tolérance.

Antérieurement à la présente invention, les médicaments ayant une courte demi-vie étaient souvent administrés à un receveur en une ou deux fois sous des formes posologiques séparées dans un intervalle de temps donné, par exemple en une ou deux doses administrées de façon à tirer profit de l'activité pharmacocinétique du médicament. Ce type d'administration en plusieurs fois est entaché d'inconvénients. Par exemple, lorsqu'un médicament est administré au moment du coucher,

les formes posologiques actuellement disponibles de l'art antérieur nécessitent un renouvellement de l'administration au receveur et le sommeil doit être interrompu pour la dose suivante. Il arrive également qu'un receveur auquel est prescrit un programme thérapeutique oublie de prendre la dose suivante, et ce manque d'observance engendre une période de carence médicamenteuse pendant laquelle le receveur ne tire pas le profit attendu de la dose suivante.

Il ressort immédiatement de ce qui précède qu'on a un besoin urgent d'une forme posologique qui puisse différer l'apport d'un médicament, puis délivrer une dose impulsionale de médicament. Il est également clair qu'on a un besoin urgent d'une forme posologique qui puisse délivrer une dose impulsionale de médicament, puis laisser s'écouler une période où n'est pas délivré de médicament, et délivrer ensuite une dose impulsionale de médicament. Les personnes versées dans les techniques d'administration des médicaments reconnaîtront que si une forme posologique nouvelle et originale était mise à disposition pour exécuter un programme thérapeutique où figurent des modalités d'apport impulsional et différé d'un médicament, une telle forme posologique serait l'objet d'une application pratique et constituerait également une précieuse contribution à l'art médical et vétérinaire.

En conséquence, compte tenu de ce qui précède, un but immédiat de la présente invention est de fournir une forme posologique nouvelle et utile qui représente un perfectionnement inattendu apporté aux techniques d'administration des médicaments et qui obvie sensiblement aux inconvénients connus de l'art antérieur.

Un autre but de la présente invention est de fournir une forme posologique qui peut délivrer une dose impulsionale d'un médicament profitable.

Un autre but de la présente invention est de fournir une forme posologique qui peut différer l'apport du médicament par la forme posologique, puis délivrer une dose impulsionale du médicament.

Un autre but de la présente invention est de fournir une nouvelle forme posologique comprenant un moyen pour délivrer une dose impulsionale initiale de médicament, un moyen pour ménager une période où n'est pas délivré de médicament et un moyen pour délivrer ultérieurement une dernière dose impulsionale de médicament.

Un autre but de la présente invention est de fournir une nouvelle forme posologique qui dépasse la fonctionnalité limitée des comprimés classiques, cette nouvelle forme posologique pouvant exécuter un programme d'apport de médicament consistant à délivrer un médicament à un taux impulsional et pendant une durée d'impulsion tels qu'ils sont requis pour réaliser un programme thérapeutique désiré.

Un autre but de la présente invention est de fournir une forme posologique renfermant deux doses de médicament dans une forme posologique unique qui peut être utilisée pour l'administration biquotidienne du médicament.

Un autre but de la présente invention est de fournir une nouvelle forme posologique fabriquée sous forme d'un dispositif d'apport de médicament comprenant un moyen pour délivrer une dose impulsionale de médicament, un moyen pour ménager une période où n'est pas délivré de médicament et un moyen pour délivrer ensuite une nouvelle dose impulsionale.

Un autre but de la présente invention est de fournir une forme posologique renfermant deux doses dans une seule forme posologique.

Un autre but de la présente invention est de fournir une forme posologique comprenant un élément externe pour délivrer une dose impulsionale immédiate de médicament et un élément interne pour délivrer une dose impulsionale différée de médicament.

D'autres buts, caractéristiques et avantages de l'invention ressortiront de la description suivante qui est faite en regard des dessins annexés illustrant diverses formes non limitatives de réalisation de l'invention et sur lesquels :

la figure 1 est une vue générale d'une forme posologique fournie par l'invention, cette forme posologique étant conçue et conformée pour l'administration orale dans le but de délivrer un médicament au tractus gastro-intestinal 5 selon des modes impulsionnels ou différés ;

la figure 2 est une vue d'une forme posologique osmotique fournie par l'invention, comprenant, à l'extérieur, une quantité posologique de médicament destinée à l'apport impulsional initial du médicament au tractus gastro-intestinal 10 tinal ;

la figure 3 est une vue ouverte de la forme posologique fournie par l'invention, cette forme posologique différant l'apport impulsional d'une quantité posologique de médicament au tractus gastro-intestinal ;

la figure 4 est une vue ouverte d'une forme posologique fournie par l'invention, cette forme posologique délivrant une dose impulsionale initiale de médicament, puis ménageant une période où n'est pas délivré de médicament et délivre ensuite une autre dose impulsionale de médicament 20 ; et

la figure 5 est une vue ouverte d'une autre forme de réalisation de l'invention, destinée à délivrer une première dose de médicament et, ultérieurement, une seconde dose de médicament.

25 Les dessins, n'ayant qu'une vocation illustrative, ne sont pas tracés à l'échelle et des éléments semblables représentés dans des figures apparentées sont identifiés par de mêmes références numériques.

La figure 1 illustre sous la référence numérique 20 30 une forme posologique selon la présente invention. Sur cette figure, la forme posologique 20 comprend un corps 21 constitué d'une paroi 22 qui entoure et définit une chambre intérieure non représentée sur la figure 1. La forme posologique 20 comprend de plus au moins un moyen de sortie 23 qui met 35 en communication l'intérieur de la forme posologique 20 avec le milieu extérieur d'utilisation.

La figure 2 représente la forme posologique 20 de la figure 1 et l'on y voit le corps 21, la paroi 22, le moyen de sortie 23 et une couche extérieure 24. La couche extérieure 24 est constituée d'une quantité posologique unitaire de médicament correspondant à une dose impulsionale initiale de médicament délivrée au milieu d'utilisation qui est le tractus gastro-intestinal d'un animal à sang chaud. La dose impulsionale initiale est la première dose de médicament. La couche extérieure 24 comprend environ 0,1 à 99,9 pour cent en poids d'un médicament et 99,9 à 0,1 % en poids d'un support pharmaceutiquement acceptable pour supporter le médicament, les pourcentages en poids totaux de tous les constituants de la couche 24 étant de 100 %. Dans une forme de réalisation davantage préférée, la couche extérieure 24 contient 10 à 80 % en poids de médicament et 90 à 20 % en poids de support. Le support constitue un moyen pour appliquer le médicament sur la surface externe de la paroi 22 sous forme de la couche extérieure 24. Dans le milieu liquide d'utilisation, le support libère le médicament en fournissant ainsi la première dose ou dose initiale impulsionale de médicament à ce milieu d'utilisation. Le support libère la dose impulsionale initiale en un temps non nul allant jusqu'à une heure et, dans une forme de réalisation actuellement préférée, en un temps allant de quelques minutes à 30 minutes. Un support typique comprend un polymère hydrophile qui, dans une forme de réalisation actuellement préférée, est choisi parmi l'hydroxyméthyl-cellulose, l'hydroxyéthyl-cellulose, l'hydroxypropyl-cellulose, l'hydroxypropyl-méthyl-cellulose et l'hydroxypropyl-éthyl-cellulose.

La figure 3 montre une vue ouverte de la forme posologique 20 dont la paroi 22 est découpée en 25 pour laisser voir la structure interne de la forme posologique 20. Sur la figure 3, la forme posologique osmotique 20 comprend le corps 21, la paroi 22 qui entoure et définit une chambre intérieure 26, et au moins un moyen de sortie 23. La paroi 22 de la forme posologique 20 est constituée au moins en partie,

ou en totalité, d'une composition qui est perméable à un liquide extérieur présent dans le milieu d'utilisation et qui est sensiblement imperméable au médicament et aux autres ingrédients présents dans la chambre 26. La paroi 22 est 5 constituée d'une composition polymère qui est inerte et conserve son intégrité physique et chimique pendant la durée de vie de la forme posologique 20. Par l'expression "conserve son intégrité physique et chimique", on entend que la paroi 22 garde sa structure et ne subit pas de changement 10 pendant la durée de vie utile de la forme posologique 20. Des matières typiquement utilisables pour constituer la paroi 22 sont des polymères sélectivement semiperméables connus en pratique en tant que polymères pour l'osmose et l'osmose inverse. Ces compositions polymères comprennent 15 un ester de cellulose, un éther de cellulose, un ester-éther de cellulose, un acylate de cellulose, un diacylate de cellulose, un triacylate de cellulose, de l'acétate de cellulose, du diacétate de cellulose ou du triacétate de cellulose. Dans une forme de réalisation actuellement préférée, 20 la paroi 22 consiste en une composition comprenant de l'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyle de 32 %, de l'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyle de 39,8 %, de l'hydroxypropyl-méthyl-cellulose et du polyéthylène-glycol. Dans un exemple particulier, la 25 paroi 22 consiste en une composition comprenant 15 à 45 % en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyle de 32 %, 15 à 45 % en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyle de 39,8 %, 5 à 35 % en poids d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose et 5 à 35 % en poids 30 de polyéthylène-glycol 3350.

Dans une forme de réalisation préférée, la chambre intérieure 26 loge une première couche constituée d'une composition de médicament profitable 27, identifiée par des points, et un hydrogel 28, identifié par des tirets, servant de support à la composition de médicament 27. L'hydrogel 28 consiste en une composition hydrophile non réticulée 35

ou légèrement réticulée et il possède la faculté de former une composition libérable d'apport impulsional de médicament en étant mélangé de façon homogène avec la composition de médicament 27. En activité, l'hydrogel 28 attire et/ou 5吸ue du liquide et se dilate en constituant une composition libérable d'apport impulsional qui est libérée de la forme posologique 20 en transportant avec elle la composition de médicament 27. La durée d'impulsion de la dose impulsionale est généralement de 10 minutes à 200 minutes, et de préférence 10 de 20 minutes à 40 minutes. En général, la quantité posologique unitaire de médicament mélangée à l'hydrogel de support est d'environ 1 à 80 % en poids.

La chambre intérieure 26 loge une seconde couche 29 comprenant un hydrogel et, dans une forme de réalisation actuellement préférée, un agent osmotique ou osmagent mélangé à l'hydrogel. L'hydrogel constituant la seconde couche 29 possède des propriétés d'absorption et/ou d'attraction de liquide. L'hydrogel constitué d'un polymère hydrophile entre en interaction avec l'eau et les liquides biologiques aqueux et il 20 gonfle ou se dilate jusqu'à atteindre un état d'équilibre. L'hydrogène présente la faculté de gonfler dans un liquide aqueux et de retenir une part importante du liquide absorbé ou attiré à l'intérieur de sa structure polymère. En activité, la première couche et la seconde couche coopèrent pour faire 25 sortir la composition de médicament de la forme posologique 20. A cet effet, la seconde couche 29吸ue du liquide, se dilate et exerce une pression contre la première couche. Dans le même temps, la première couche吸ue du liquide et forme une composition libérable. Par les activités combinées de la première et de la seconde couche, la première couche formant une composition libérable et la seconde couche se dilatant contre la première couche pour la pousser hors de la chambre, la composition de médicament est libérée de la forme posologique.

35 Le support 28 et la seconde couche 29, constitués tous deux d'une composition d'hydrogel, gonflent ou se dilatent

tent à un très haut degré, en présentant habituellement une augmentation de volume de 2 à 50 fois par rapport à leur état non hydraté. Aux fins de la présente invention, l'hydrogel du support 28 est différent de l'hydrogel de la seconde couche 29. En activité, le support constitué d'hydrogel 28 et la seconde couche constituée d'hydrogel 29 coopèrent pour libérer la dose impulsionale de médicament de la forme posologique. Des hydrogels hydrophiles représentatifs sont choisis parmi un polyméthacrylate d'hydroxyalkyle ayant 10 un poids moléculaire de 20 000 à 5 000 000 ; la polyvinylpyrrolidone ayant un poids moléculaire d'environ 10 000 à 360 000 ; l'alcool polyvinyle ayant une faible teneur en acétate et légèrement réticulé par du glyoxal, du formaldéhyde ou du glutaraldéhyde et dont le degré de polymérisation 15 est de 200 à 30 000 ; le polyoxyéthylène ayant un poids moléculaire de 10 000 à 5 000 000 ; des polymères carboxyliques acides connus en tant que carboxypolyméthylène et polymères carboxyvinyliques, un polymère constitué d'acide acrylique légèrement réticulé par un polyallyl-saccharose et vendu 20 sous la marque commerciale Carbopol<sup>®</sup>, un polymère carboxylique acide ayant un poids moléculaire de 200 000 à 6 000 000, y compris un hydrogel carboxyvinyle acide de sodium et un hydrogel carboxyvinyle acide de potassium ; un polyacrylamide Cyanamer<sup>®</sup> ; etc. Ces polymères représentatifs sont 25 connus en pratique et décrits dans Handbook of Common Polymers de Scott et Roff, publié par Chemical Rubber Company, Cleveland, Ohio ; ACS Symposium Series, N° 31, de Ratner et Hoffman, pages 1 à 36, 1976, publié par Americal Chemical Society ; et Recent Advances In Drug Delivery Systems de Schacht, pages 30 259 à 278, publié par Plenum Press, New York.

La seconde couche peut facultativement comprendre un osmagent qui est mélangé au polymère hydrophile. L'osmagent est présent pour aider à attirer le liquide extérieur à travers la paroi 22 et dans la seconde couche 29. Les actions 35 conjointes du liquide attiré par l'osmagent et du liquide attiré par l'hydrogel provoquent une augmentation de la dila-

tation de la couche 29, de sorte qu'est assurée une expulsion sensiblement totale de la composition de médicament 27 hors de la forme posologique 20. Les osmagents sont également connus en tant que solutés osmotiquement actifs et composés 5 osmotiquement actifs. Les osmagents sont solubles dans le liquide qui entre dans la forme posologique et ils engendrent un gradient de pression osmotique à travers la paroi semiperméable 22 vis-à-vis d'un liquide extérieur. Les osmagents osmotiquement actifs qui sont utiles aux fins de la présente 10 invention comprennent le sulfate de magnésium, le chlorure de magnésium, le chlorure de sodium, le chlorure de lithium, le sulfate de potassium, le sulfate de sodium, le carbonate de sodium, le sulfate de lithium, le sulfate de sodium, etc. L'osmagent est habituellement présent sous forme de particules, poudre, granulés ou autres. La proportion d'osmagent 15 actif mélangé de façon homogène ou hétérogène avec le polymère hydrophile de la seconde couche est habituellement de 0,01 à 45 % ou davantage. La pression osmotique engendrée par un osmagent convenant dans la présente invention doit 20 être supérieure à zéro, et comprise en général entre zéro et 50 MPa ou davantage. La pression osmotique d'un osmagent est mesurée dans un osmomètre du commerce qui mesure la différence de pressions de vapeur entre de l'eau pure et la solution à analyser, et le rapport des pressions de vapeur 25 est converti en différence de pressions osmotiques selon des principes établis de thermodynamique. L'osmomètre utilisé pour les présentes mesures est identifié en tant que Model 1001-A Vapor Pressure Osmometer, fabriqué par Knauer et distribué par Utopia Instrument Co. Joliet, Illinois.

30 La forme posologique 20 de la figure 3 comprend une couche-retard interne 30 qui entoure la première couche et la second couche. La couche-retard 30 est une couche exempte de médicament. La couche-retard 30 ménage un intervalle de temps durant lequel la forme posologique 20 suspend la libération de la composition de médicament 27. En son état initial anhydre, la couche-retard 30 a une épais- 35

seur d'environ 0,1 mm à 10 mm, une gamme d'épaisseurs actuellement préférée pour la couche-retard 30 étant d'environ 4 à 7 mm. La couche-retard 30 constitue un moyen pour différer l'apport de la composition de médicament d'environ 1 heure 5 à 12 heures, de préférence de 2 heures à 9 heures, et, dans une forme de réalisation actuellement davantage préférée, elle ménage une période de 3 heures à 6 heures pendant laquelle n'est pas délivré de médicament. La couche-retard 30 est initialement constituée d'un polymère hydrophile anhydre 10 tel qu'un polymère choisi parmi l'hydroxypropyl-méthyl-cellulose, l'hydroxypropyl-cellulose, la méthyl-cellulose, la carboxyméthyl-cellulose, l'hydroxyéthyl-cellulose, l'hydroxy-méthyl-cellulose, etc. La couche-retard 30 peut également comprendre un polymère choisi parmi le polyoxyéthylène, la 15 polyvinylpyrrolidone, un polymère carboxyvinyleux, etc.

La figure 4 illustre une autre forme posologique 20 fournie par l'invention. La forme posologique 20 permet l'apport impulsional de médicament, suivi d'une période où n'est pas délivré de médicament, puis la libération d'une dose impulsionale finale de médicament. C'est également un exemple d'une forme posologique unique qui comprend deux doses distinctes et indépendantes de médicament. La forme posologique 20 de la figure 4 comprend une couche extérieure 24 d'apport impulsional de médicament qui entoure au moins en 25 partie la paroi extérieure 22 du corps 21 de la forme posologique 20. Il est également prévu un passage de sortie 23 qui met la chambre interne 26 de la forme posologique 20 en communication avec l'extérieur. La chambre interne 26 loge une première couche qui comprend une composition de médicament 27 et un support 28, et une seconde couche qui comprend une composition d'hydrogel 29. Une couche-retard 30 exempte de médicament est disposée à l'intérieur entre la surface interne de la paroi 20 et les deux couches contiguës logées dans la chambre 26 qu'elle entoure. La forme posologique 20 30 est conçue, conformée et dimensionnée pour être introduite 35 par voie orale dans le tractus gastro-intestinal d'un animal

à sang chaud, y compris un être humain. La forme posologique 20 est réalisée sous forme d'un dispositif osmotique et elle offre, de la manière décrite à propos des figures ci-dessus, un mode d'apport ou profil de libération du médicament du 5 type impulsif-différé-impulsif ou première dose-retard-seconde dose.

La figure 5 illustre une autre forme posologique 20 fournie par l'invention. La forme posologique 20 de la figure 5 comprend un corps 21, une paroi 22 dont au moins une partie 10 consiste en une composition semiperméable, cette paroi étant découpée en 25, un moyen de sortie 23, une couche extérieure 24 comprenant une première quantité posologique de médicament, une couche intérieure 30 retardant la libération du médicament, une chambre interne 26 logeant une seconde quantité 15 posologique de médicament 27 administrable par voie orale et, facultativement, un hydrogel 28.

Comme on l'entend ici, l'expression "moyen de sortie" couvre les moyens et systèmes convenant pour libérer la dose impulsionale de la chambre 26. Cette expression 20 vise au moins un passage ou orifice qui traverse la paroi 22 pour communiquer avec la chambre 26. L'expression "au moins un passage ou orifice" couvre une ouverture, un orifice, un trou, un pore, un élément poreux à travers lequel le médicament peut migrer, une fibre creuse, un tube capillaire, etc. 25 Cette expression englobe également une matière qui s'érode ou qui est éliminée par lessivage de la paroi 22 dans le milieu liquide d'utilisation de façon à créer au moins un passage dans la forme posologique. Des matières représentatives 30 convenant pour former au moins un passage ou plusieurs passages comprennent un élément d'acide polyglycolique ou polylactique placé dans la paroi, un filament gélatineux, des matières susceptibles d'être éliminées par lixiviation telles que des polysaccharides, des sels ou des oxydes porogènes éliminables par les liquides, etc. Un ou plusieurs passages peuvent être créés en éliminant de la paroi par lessivage une matière telle que le sorbitol pour produire un 35

passage à libération réglée. Le passage peut être de n'importe quelle forme, telle que ronde, triangulaire, elliptique, etc. Le dispositif peut avoir par construction un ou plusieurs passages placés à l'écart les uns des autres sur plus d'une 5 seule surface de la forme posologique. Les passages et le matériel propre à former des passages sont décrits dans les brevets des E.U.A. N° 3 916 899, 4 063 064 et 4 088 864. Des passages de dimensions bien déterminées, créés par lessivage, sont décrits dans le brevet des E.U.A. N° 4 200 098.

10 Comme on l'entend ici, l'expression "composition de médicament" désigne n'importe quel agent, composé ou composition de matière profitable qui peut être délivré par la forme posologique en doses impulsionales ou en première et seconde doses pour produire des résultats thérapeutiques favorables.

15 Les médicaments adaptés au présentes fins comprennent toute substance physiologiquement ou pharmacologiquement active qui produit un effet local ou général chez des animaux. Le terme "animaux" couvre les mammifères à sang chaud, les êtres humains, les primates, et les animaux domestiques, de sport,

20 de ferme et de parcs zoologiques. Tel qu'employé ici, le terme "physiologiquement" se rapporte à l'administration d'un médicament pour produire des fonctions et des taux normaux, tandis que le terme "pharmacologiquement" dénote des variations produites en réponse à diverses quantités de médicament

25 administrées à l'hôte. Les médicaments actifs qui peuvent être délivrés comprennent des médicaments minéraux ou organiques sans limitations, des médicaments qui peuvent agir sur le système nerveux central, des dépresseurs, hypnotiques, sédatifs, psychostimulants, tranquillisants, anticonvulsivants,

30 myorelaxants, antiparkinsoniens, anti-inflammatoires, anesthésiques locaux, myocontracturants, antimicrobiens, anti-paludéens, agents hormonaux, contraceptifs, diurétiques, sympathomimétiques, antiparasitaires, néoplasiques, hypoglycémiants, agents ophtalmiques, électrolytes, agents diagnostiques, médicaments cardiovasculaires, etc. Ces médicaments 35 profitables sont connus en pratique et décrits dans Pharma-

ceutical Sciences de Remington, 14ème édition, 1979, publié par Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvanie ; The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook de Falconer et coll., 1974-76, publié par Sounder Company, 5 Philadelphia, Pennsylvanie ; et Physician's Desk Reference, 40ème édition, 1986, publié par Medical Economics Co., Qradell, New Jersey.

La paroi de la forme posologique et la couche extérieure de libération impulsionale, peuvent être formées 10 par la même technique en opérant par enrobage en lit d'air fluidisé. Cette technique consiste à mettre en suspension et faire culbuter des noyaux bicouche revêtus d'une couche-retard dans un courant d'air contenant une composition de formation de paroi ou de couche extérieure, et ce, dans 15 chaque cas, jusqu'à ce que la paroi ou la couche extérieure soit respectivement appliquée aux noyaux bicouche à couche-retard. La technique d'enrobage en lit d'air fluidisé est bien adaptée à la formation indépendante de la paroi et de la couche extérieure. Cette technique est décrite dans le 20 brevet des E.U.A. N° 2 799 241 ; J. Am. Pharm. Assoc., Vol. 48, pages 451 à 459, 1959 ; et ibid., Vol. 49, pages 82 à 84, 1960. Les systèmes osmotiques à libération retardée-impulsionnelle peuvent également être revêtus de la composition formatrice de paroi, ou de la composition formatrice 25 de couche extérieure, au moyen d'un appareil d'enrobage en lit d'air fluidisé de type Wurster®, en utilisant par exemple un solvant mixte dichlorure de méthylène-méthanol comme cosolvant. Un appareil d'enrobage en lit d'air fluidisé de type Aeromatic® peut également être utilisé en employant un 30 cosolvant. D'autres techniques de formation de couche et de paroi, comme par exemple l'enrobage en turbine, peuvent être mises en oeuvre pour produire la forme posologique. Dans la technique d'enrobage en turbine, une composition formatrice de paroi, ou de couche extérieure, est déposée par des pulvérisations successives de la composition sur des noyaux bi-couche à couche-retard tandis que ceux-ci sont amenés à cul- 35

buter dans un tambour en rotation. Une turbine d'enrobage est utilisée pour produire une paroi ou une couche relativement épaisse. Il est possible d'utiliser un plus grand volume de méthanol dans un cosolvant pour produire une paroi 5 ou une couche plus mince. Enfin, les noyaux revêtus de la paroi ou de la couche extérieure sont séchés dans une étuve à air forcé à 50°C pendant une semaine, ou dans une étuve à température et humidité régulées pendant 24 heures à 50°C et 50 % d'humidité relative pour débarrasser la forme posologique du solvant. En général, l'épaisseur d'une paroi 10 formée par ces techniques est de 50,8 à 508 µm, une épaisseur actuellement préférée étant de 102 à 254 µm. L'épaisseur de la couche extérieure libérant la première dose impulsionale est en général de 12,7 à 381 µm, et habituellement de 12,7 à 191 µm. 15

Des exemples de solvants convenant pour former la paroi ou la couche extérieure comprennent les solvants minéraux ou organiques inertes qui n'exercent pas d'effets défavorables sur la paroi, la couche et la forme posologique 20 finale. Les solvants comprennent d'une façon générale des solvants choisis parmi les alcools, cétones, esters, éthers, hydrocarbures aliphatiques, solvants halogénés, solvants cycloaliphatiques, solvants aromatiques, hétérocycliques et aqueux, et leurs mélanges.

La forme posologique de l'invention est fabriquée 25 par des techniques classiques. Par exemple, dans un mode de fabrication, le médicament profitable et les autres ingrédients constituant la première couche faisant face au moyen de sortie sont mélangés et comprimés sous forme d'une couche 30 solide. Les dimensions de cette couche correspondent aux dimensions internes de la zone qu'elle doit occuper dans la forme posologique et correspondent également aux dimensions de la seconde couche de façon à ce qu'elle puisse être placée en agencement laminaire avec cette dernière. Le médicament et 35 autres ingrédients peuvent également être mélangés avec un solvant et mélangés sous une forme solide ou semi-solide par

des procédés classiques tels que le broyage à billes, le calandrage, l'agitation ou le brûlage à cylindres, puis comprimés sous une forme prédéterminée. Ensuite, une couche d'hydrogel est placée d'une manière analogue en contact avec la couche 5 de médicament. La stratification de la composition de médicament et de la couche d'hydrogel peut être effectuée par des techniques classiques de pressage bicouche. Les deux couches en contact sont tout d'abord revêtues par une couche-retard exempte de médicament, puis par une paroi externe. La composition de formation de la couche-retard exempte de médicament peut être appliquée par des techniques d'enrobage à la presse, 10 moulage, pulvérisation, trempage et enrobage en lit d'air fluidisé. La technique d'enrobage en lit d'air fluidisé consiste à mettre en suspension et faire culbuter les première 15 et seconde couches comprimées en agencement laminaire dans un courant d'air contenant la composition formatrice de couche-retard jusqu'à ce que les première et seconde couches soient entourées par cette composition.

Dans un autre mode de fabrication, la forme posologique 20 est fabriquée par la technique de granulation à l'humide. Dans la technique de granulation à l'humide, le médicament et les ingrédients constituant la première couche sont mélangés à l'aide d'un cosolvant organique servant de liquide de granulation, par exemple un solvant mixte alcool isopropylque-dichlorure de méthylène à 80/20 en volume. Des ingrédients 25 constitutifs de la première couche sont séparément passés à travers un tamis de 0,42 mm, puis intimement mélangés dans un mélangeur. Ensuite, d'autres ingrédients constitutifs de la première couche sont dissous dans une portion du liquide de granulation, c'est-à-dire le cosolvant décrit ci-dessus. 30 Ensuite, le mélange liquide préparé en dernier lieu est lentement ajouté au mélange contenant le médicament sous agitation constante dans le mélangeur. Le liquide de granulation est ajouté jusqu'à obtention d'une masse de mélange humide 35 qui est ensuite forcée à travers un tamis de 0,84 mm pour tomber sur des plateaux d'étuve. Le mélange est séché pendant

18 à 24 heures à 35°C dans une étuve à air forcé. Les granules séchés sont ensuite calibrés au moyen d'un tamis de 0,84 mm. Ensuite, du stéarate de magnésium est ajouté aux granules secs calibrés et ce mélange est passé à travers un tamis de 0,177 mm. Le granulat est ensuite placé dans des bocaux de broyage et mélangé sur un broyeur à secousses pendant 5 à 10 minutes. La composition est comprimée sous forme d'une couche, par exemple dans une presse Manesty® à trois postes. La vitesse de la presse est réglée à 30 tr/min et la charge maximale à 2 tonnes. La première couche est pressée contre la composition formant la seconde couche et les comprimés bicouche sont introduits dans une presse d'enrobage à sec Kiliam® et entourés de la couche exempte de médicament, puis de la paroi extérieure par application au solvant.

Un autre procédé de fabrication qui peut être employé pour obtenir la composition constituant la chambre consiste à mélanger les ingrédients en poudre dans un granulateur à lit fluidisé. Une fois que les ingrédients en poudre ont été mélangés à sec dans le granulateur, un liquide de granulation, par exemple de la polyvinylpyrrolidone dans de l'eau, est pulvérisé sur les poudres mélangées. Les poudres revêtues sont ensuite séchées dans le granulateur. Par ce processus, tous les ingrédients présents dans le granulateur sont granulés tandis que le liquide de granulation est ajouté. Une fois que les granules sont secs, un lubrifiant tel que l'acide stéarique ou le stéarate de magnésium est ajouté dans le granulateur. Les granules sont ensuite comprimés de la manière décrite ci-dessus.

Les exemples non limitatifs suivants illustrent plus particulièrement la présente invention.

Exemple 1

Un dispositif d'apport destiné à délivrer un médicament profitable est fabriqué comme suit : On comprime en agencement laminaire une première couche et une seconde couche dans une presse à fabriquer des comprimés tricouche sous

une pression de tête de 1,5 tonne. La première couche est constituée de granules formés à partir d'un mélange-maître homogène comprenant 570 g de polyoxyéthylène ayant un poids moléculaire de 200 000, 400 g de midazolam et 30 g d'hydroxy-  
5 propyl-méthyl-cellulose. On mélange les ingrédients à sec, puis les humecte avec 350 ml d'éthanol anhydre, et on les sèche ensuite dans une étuve à 30°C pendant 17 à 20 heures. On passe ensuite les granules secs à travers un tamis de 0,59 mm. La seconde couche est constituée d'une composition  
10 comprenant 650 g de polyoxyéthylène ayant un poids mcléculaire de 5 000 000, 290 g de chlorure de sodium, 50 g d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose et 10 g d'oxyde ferrique. On mélange les substances constituant la seconde couche, puis les humecte avec 950 ml d'éthanol anhydre. On sèche les granules humides dans une étuve à air forcé à 30°C pendant 15 à 20 heures, puis les passe au tamis de 1,00 mm.  
15

On place les granules de la composition de première couche dans la trémie numéro 1, et les granules de la composition de seconde couche dans la trémie numéro 2 de la presse. On comprime ensemble la première couche et la seconde couche ; la première couche pèse 12,5 mg et la seconde couche pèse 50,0 mg, le diamètre étant de 4,76 mm.

On applique une couche-retard au moyen d'une presse d'enrobage à sec Kilian®. On transfère les couches comprimées ensemble dans la trémie de la presse d'enrobage à sec et on applique à sec une composition-retard constituée d'hydroxy-propyl-cellulose autour des première et seconde couches. Les première et seconde couches revêtues de la couche-retard ont un diamètre de 7 mm.

30 On transfère ensuite les noyaux revêtus de la couche-retard dans un appareil d'enrobage en lit d'air fluidisé Aeromatic®. On entoure les noyaux d'une composition formatrice de paroi semiperméable de façon à appliquer une paroi de 4 mg sur chaque noyau. La composition formatrice de paroi est composée de 30 % en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyle de 39,8 % ; 30 % en poids  
35

d'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyle de 32 % ; 20 % en poids de polyéthylène-glycol 400 ; et 20 % en poids d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose. On dissout les ingrédients de formation de paroi dans un cosolvant qui 5 est un mélange chlorure de méthylène:méthanol à 85:15 % en poids pour obtenir une solution à 5 % de solides.

Enfin, on perce un premier et un second passage à travers la paroi pour faire communiquer l'extérieur avec l'intérieur de la forme posologique. Les passages sont respectivement percés sur des surfaces opposées de la forme posologique. On sèche les formes posologiques dans une étuve à air forcé à 50°C pendant 40 heures pour chasser tout solvant résiduel. Les formes posologiques sont conformées et dimensionnées pour être introduites par voie orale dans le 15 tractus gastro-intestinal d'un être humain.

Exemple 2

Dans cet exemple, on répète le mode opératoire de l'Exemple 1 en suivant toutes les étapes de fabrication précédemment exposées, excepté qu'ici la paroi de composition 20 semiperméable est revêtue d'une couche extérieure pour libérer une dose impulsionale initiale de médicament. On applique la couche extérieure sur la surface externe de la paroi à partir d'une composition constituée de 50 % en poids de midazolam, 25 % en poids d'hydroxypropyl-cellulose et 25 % 25 en poids d'acide tartrique, et dissoute dans de l'eau distillée de façon à obtenir une solution à 15 % en poids de solides. La couche extérieure appliquée à chaque forme posologique contient 10 mg de midazolam.

On perce ensuite deux passages traversant la couche extérieure et la paroi pour faire communiquer la chambre de la forme posologique avec l'extérieur. On sèche la forme posologique comme précédemment décrit.

La forme posologique préparée conformément à cet exemple libère les 10 mg de midazolam en 10 minutes environ. 35 La première libération impulsionale est suivie par une période de 3,5 heures pendant laquelle n'est pas délivré de

médicament. La seconde dose de midazolam est délivrée à raison de 80 % en 0,5 heure environ et la quasi-totalité du médicament est délivrée en 1 à 1,5 heure environ.

Exemple 3

5           Dans cet exemple, on répète les modes opératoires des Exemples 1 et 2 ; la première couche pèse 18,75 mg, la seconde couche pèse 70 mg, la couche-retard intérieure pèse 110 mg, la paroi pèse 4,5 mg et la couche extérieure contient 15 mg de midazolam. La forme posologique libère 15 mg de midazolam en une première période impulsionale de 15 minutes et délivre 7,5 mg de midazolam après un retard de 3,5 heure.

Exemple 4

15           On suit le mode opératoire de l'Exemple 1 pour fabriquer une forme posologique comprenant deux passages de 0,17 mm respectivement pratiqués sur deux surfaces opposées. La forme posologique délivre le midazolam logé à l'intérieur après un retard de 3,5 heures, 80 % du médicament étant délivrés en 0,5 heure environ.

Exemple 5

20           On suit les modes opératoires des Exemple 1 et 4, excepté que la composition de la couche-retard intérieure est composée de 47,5 % en poids d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose, 50 % en poids d'hydroxypropyl-cellulose et 2,5 % en poids de polyvinylpyrrolidone.

25           Exemples 6 et 7

              On répète le mode opératoire ci-dessus dans les conditions de fabrication indiquées, la forme posologique de l'Exemple 6 comprenant une couche-retard intérieure pesant 80 mg qui lui permet de libérer le médicament au bout de 2,8 heures, et la forme posologique de l'Exemple 7 comprenant une couche-retard intérieure pesant 120 mg qui lui permet de délivrer le médicament après une période de retard de 4,6 heures.

Exemple 8

35           On fabrique comme suit une forme posologique destinée à être employée comme somnifère pour la nuit, compre-

nant une dose impulsionale extérieure de chlorhydrate de diphénhydramine et une dose impulsionale intérieure de diphénhydramine : On presse une première couche constituée de 50 mg de chlorhydrate de diphénhydramine, de polyoxyéthylène ayant un poids moléculaire de 120 000 et d'hydroxypropyl-méthyl-cellulose, en agencement de contact avec une seconde couche constituée de polyoxyéthylène ayant un poids moléculaire de 5 000 000 et de chlorure de sodium. On entoure tout d'abord les deux couches avec une couche-retard constituée 10 d'hydroxypropyl-cellulose, puis avec une paroi constituée de triacétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyle de 43,5 % et d'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyle de 32 %. On revêt la surface externe de la paroi avec une couche de dose impulsionale initiale constituée de 25 mg de chlorhydrate de diphénhydramine, d'hydroxypropyl-cellulose et d'acide citrique. On munit la forme posologique de deux passages écartés l'un de l'autre. Cette forme posologique est prise en une seule fois au moment du coucher pour faire disparaître l'insomnie. La forme posologique délivre la dose impulsionale extérieure et, après une période de 3 à 3,5 heures pendant laquelle le médicament n'est pas délivré, elle délivre la dose intérieure. La forme posologique est conditionnée sous plaquette thermoformée pour la commodité de prise.

25 Exemple 9

On répète le mode opératoire de l'Exemple 8 avec les conditions précédemment décrites, excepté que dans cet exemple la forme posologique contient 15 mg de succinate de doxylamine dans sa première couche intérieure et 10 mg de succinate de doxylamine dans sa couche extérieure. Cette forme posologique est administrée à titre de somnifère pour la nuit environ 30 minutes avant le coucher.

Exemple 10

On fabrique selon les modes opératoires décrits 35 ci-dessus une forme posologique destinée au soulagement des douleurs menstruelles et plus particulièrement des douleurs

et gênes menstruelles et prémenstruelles. La forme posologique comprend une première couche intérieure composée de 200 mg d'acétaminophène, 34 mg de pamabrome (8-bromo-théophyllinate de 2-amino-2-méthyl-1-propanol) et 17 mg de maléate de pyrilamine, de polyoxyéthylène ayant un poids moléculaire de 120 000 et d'hydroxypropylméthyl-cellulose, une seconde couche composée de Cyanamer® A-370, un hydrogel polyacrylamide ayant un poids moléculaire d'environ 200 000, et de saccharose, et une couche extérieure de première dose impulsionale composée de 100 mg d'acétaminophène, 16 mg de pamabrome et 8 mg de maléate de pyrilamine. Après administration, la forme posologique délivre une dose impulsionale immédiate et, 3 à 4 heures plus tard, une nouvelle dose des médicaments profitables. La forme posologique de la présente invention renferme, dans une unique forme posologique, une première dose et une dose renouvelée sensiblement équivalentes à des multiples de doses bi- ou triquotidiennes, etc.

Exemple 11

On prépare suivant le mode opératoire de l'Exemple 10 une forme posologique comprenant du dimenhydrinate indiqué pour la prévention et le traitement des nausées, vomissements ou vertiges du mal des transports. La forme posologique comprend 50 mg de dimenhydrinate dans la première couche intérieure et 50 mg de dimenhydrinate dans la couche extérieure. Cette forme posologique est indiquée pour prévenir le mal des transports en étant prise 1/2 heure à 1 heure avant le début de l'activité, ce qui apporte une première dose immédiate suivie 3 à 4 heures plus tard par une nouvelle dose provenant de la même forme posologique.

Exemple 12

On prépare suivant les modes opératoires ci-dessus une forme posologique comprenant deux doses administrables indépendamment, l'administration d'une première dose étant ultérieurement suivie par l'administration d'une seconde dose provenant de la même forme posologique unique. Dans cet exemple, la forme posologique comprend une dose de 5 mg de chlор-

hydrate de méthamphétamine, un anorexiant à employer dans le cas d'obésité, dans sa première couche intérieure, et 5 mg du même anorexiant dans sa couche extérieure de première dose. Cette forme posologique peut être prise une fois 5 par jour, une demi-heure avant un repas, habituellement avant le petit déjeuner ou le déjeuner.

Exemple 13

On fabrique comme décrit à l'Exemple 8 une forme posologique destinée à être utilisée pour apaiser la toux 10 nocturne pendant une durée allant jusqu'à 12 heures pleines. La forme posologique de cet exemple renferme deux doses dans une unique forme posologique qui est indiquée pour une administration biquotidienne commode aidant à calmer la toux pendant la nuit. La première dose contenue dans la couche 15 extérieure de la forme posologique consiste en 15 mg de bromhydrate de dextrométhorphan, et la seconde dose délivrée ultérieurement consiste en 15 mg de bromhydrate de dextro- 20 méthorphan. La forme posologique est prise par voie orale au moment du coucher pour éviter sensiblement un repos interrompu.

Exemple 14

On fabrique comme décrit ci-dessus une forme posologique unique comprenant deux doses séparées libérées à des moments distincts, qui est utile pour administrer du maléate 25 de chlorprophénopyridamine comme antihistaminique. La forme posologique comprend une première dose extérieure libérée immédiatement qui comprend 6 mg de chlorprophénopyridamine, et une seconde dose libérée ultérieurement qui comprend 6 mg 30 de chlorprophénopyridamine, afin de procurer au receveur un soulagement antihistaminique symptomatique pendant environ dix heures.

Exemple 15

On produit suivant les modes opératoires de fabrication décrits ci-dessus une forme posologique destinée à 35 être utilisée comme somnifère. La forme posologique de cet exemple comprend une chambre interne 26 et une composition

de médicament 27 comprenant 60 mg de chlorhydrate de diphénhydramine et 340 mg de polyoxyéthylène ayant un poids moléculaire de 10 000. La composition de médicament 27 est entourée d'une couche-retard constituée d'hydroxypropyl-cellulose, puis d'une couche constituée d'acétate de cellulose ayant une teneur en groupes acétyle de 32 %. Une couche extérieure servant à délivrer une dose impulsionale immédiate est constituée de 20 mg de chlorhydrate de diphénhydramine, d'hydroxypropyl-cellulose et d'acide adipique.

10 La forme posologique comporte un premier et un second passage et elle délivre en activité une première dose immédiate suivie par une seconde dose retardée délivrée 3 à 3,5 heures plus tard.

Exemple 16

15 On suit dans cet exemple les modes opératoires ci-dessus pour fabriquer une forme posologique comprenant une première dose de 0,15 mg de triazolam comme sédatif et une dose retardée à libération ultérieure de 0,1 mg de triazolam.

20 En résumé, on se rendra facilement compte que la présente invention fournit à l'art une forme posologique de caractère non évident qui est fabriquée sous forme d'un dispositif d'apport de médicament ayant un vaste domaine d'application pratique. Il va de soi que la présente invention 25 n'est pas limitée aux formes de réalisation particulières décrites et représentées et que l'on peut y apporter diverses variantes et modifications sans pour autant sortir de son cadre.

REVENDICATIONS

1. Forme posologique pour délivrer une composition de médicament à un milieu d'utilisation, caractérisée en ce qu'elle comprend :

5 (a) une paroi (22) constituée au moins en partie d'une composition semiperméable qui est perméable à un liquide extérieur présent dans le milieu d'utilisation et sensiblement imperméable à une composition de médicament ;

10 (b) une chambre (26) entourée et définie par la paroi :

(c) une première couche, logée dans la chambre, comprenant une composition de médicament (27) ;

15 (d) une seconde couche (29) comprenant une composition d'hydrogel qui augmente de volume en présence du liquide entrant dans la chambre ;

(e) un moyen (30) pour retarder la libération de la composition de médicament hors de la chambre, ce moyen consistant en une composition exempte de médicament qui entoure les première et seconde couches ; et

20 (f) au moins un moyen de sortie (23) ménagé dans la paroi pour mettre la chambre en communication avec l'extérieur de la forme posologique afin d'en libérer la composition de médicament.

25 2. Forme posologique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le moyen de sortie est un passage pratiqué dans la paroi.

30 3. Forme posologique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le moyen de sortie est formé sous l'action du liquide qui élimine de la paroi une composition formatrice de moyen de sortie.

4. Forme posologique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la première couche comprend la composition de médicament et une composition d'hydrogel (28).

35 5. Forme posologique selon la revendication 1, caractérisée en ce que la première couche comprend une composition d'hydrogel qui est différente de la composition d'hydrogel contenue dans la seconde couche.

6. Forme posologique selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle comprend une première dose et une seconde dose administrable ultérieurement par la même forme posologique.

5 7. Forme posologique pour délivrer une composition de médicament à un milieu d'utilisation, caractérisée en ce qu'elle comprend :

10 (a) une paroi (22) constituée au moins en partie d'une composition semiperméable qui est perméable à un liquide extérieur présent dans le milieu d'utilisation et sensiblement imperméable à une composition de médicament, ladite paroi entourant :

(1) une première couche comprenant une quantité posologique d'une composition de médicament (27) ;

15 (2) une seconde couche (29) comprenant une composition de polymère hydrophile qui se dilate en présence d'un liquide ;

20 (3) un moyen (30) appliqué autour des première et seconde couches pour retarder la libération de la composition de médicament par la forme posologique ;

(b) au moins un moyen de sortie (23) ménagé dans la paroi pour libérer la composition de médicament de la forme posologique ; et

25 (c) une quantité posologique d'une composition de médicament (24) placée au contact de la surface externe de la paroi de la forme posologique.

8. Forme posologique selon la revendication 7, caractérisée en ce que le moyen de sortie situé dans la paroi est formé lorsque la forme posologique se trouve dans le milieu d'utilisation.

9. Forme posologique selon la revendication 7, caractérisée en ce que le moyen de sortie est un pore formé par élimination par lessivage d'un agent porogène de la paroi lorsque la forme posologique se trouve dans un milieu liquide d'utilisation.

35 10. Forme posologique selon la revendication 7, caractérisée en ce que le moyen de sortie et la première

couche se trouvent dans la même zone de la forme posologique.

11. Forme posologique selon la revendication 7, caractérisée en ce que la première couche comprend une composition d'hydrogel (28) qui est différente de la composition 5 d'hydrogel de la seconde couche.

12. Forme posologique pour délivrer du midazolam à un milieu d'utilisation, caractérisée en ce qu'elle comprend : 10 (a) une paroi (22) constituée au moins en partie d'une composition perméable à un liquide extérieur présent dans le milieu d'utilisation ;

(b) une chambre (26) entourée et définie par la paroi ;

(c) une première couche, logée dans la chambre, comprenant du midazolam ;

15 (d) une seconde couche (29) comprenant une composition d'hydrogel qui manifeste une augmentation de volume en présence d'un liquide entrant dans la chambre ;

(e) un moyen (30) pour retarder la libération du midazolam hors de la chambre, ce moyen consistant en une composition 20 exempte de midazolam qui entoure les première et seconde couches ; et

(f) au moins un passage (23) pratiqué dans la paroi qui fait communiquer l'extérieur de la forme posologique avec la chambre pour libérer le midazolam de la forme posologique.

25 13. Forme posologique pour délivrer du midazolam à un milieu d'utilisation, caractérisée en ce qu'elle comprend :

(a) une paroi (22) constituée au moins en partie d'une composition perméable à un liquide extérieur, ladite paroi entourant :

30 (1) une première couche comprenant une quantité posologique de midazolam (27) ;

(2) une seconde couche (29) comprenant une composition de polymère hydrophile qui gonfle en présence de liquide ;

35 (3) un moyen (30) appliqué autour des première et seconde couches pour retarder la libération du midazolam par la forme posologique ;

(b) au moins un passage (23) pratiqué dans la paroi pour libérer le midazolam de la forme posologique ; et  
(c) une quantité posologique de midazolam (24) placée au contact de la surface externe de la paroi de la forme posologique.

14. Forme posologique utile comme somnifère pour la nuit, destinée à délivrer à un receveur une première dose et une seconde dose de diphénhydramine, caractérisée en ce qu'elle comprend :

10 (a) une paroi (22) constituée au moins en partie d'une composition semiperméable qui est perméable à un liquide extérieur et sensiblement imperméable à une composition de médicament, ladite paroi entourant :

15 (1) une première couche comprenant une seconde dose de diphénhydramine (27) ;

(2) une seconde couche (29) comprenant une composition d'hydrogel hydrophile qui se dilate en présence de liquide ;

20 (3) un moyen (30) appliqué autour des première et seconde couches pour retarder la libération de la diphénhydramine par la forme posologique ;

(b) au moins un moyen de sortie (23) ménagé dans la paroi pour libérer la diphénhydramine de la forme posologique ; et

25 (c) une quantité posologique d'une première dose (24) de diphénhydramine placée sur la surface externe de la paroi de la forme posologique.

15. Forme posologique unique comprenant deux doses d'une composition de médicament, destinée à être administrée comme somnifère à un receveur, caractérisée en ce qu'elle comprend :

(a) une quantité posologique d'une première dose d'une composition de doxylamine (24) appliquée sur la surface externe de la forme posologique ;

35 (b) une première paroi (22) constituée au moins en partie d'une composition semiperméable qui est perméable à un liquide ;

(c) une seconde paroi (30), entourée par la première paroi, comprenant un moyen pour retarder la libération d'une composition de doxylamine de l'intérieur de la forme posologique ;

5 (d) une première couche comprenant une seconde dose d'une composition de doxylamine (27) ;

(e) une seconde couche (29) comprenant une composition d'hydrogel hydrophile qui gonfle en présence de liquide, lesdites première et seconde couches étant entourées 10 par la seconde paroi ; et

(f) au moins un moyen de sortie (23) ménagé dans la paroi pour libérer la composition de doxylamine de l'intérieur de la forme posologique.

16. Forme posologique utile pour apaiser le mal 15 des transports, caractérisée en ce qu'elle comprend :

(a) une paroi (22) constituée au moins en partie d'une composition semiperméable qui est perméable à un liquide extérieur et sensiblement imperméable à une composition de médicament, ladite paroi entourant :

20 (1) une première couche comprenant une quantité posologique à libération retardée d'une composition de dimenhydrinate (27) ;

(2) une seconde couche (29) comprenant une composition d'hydrogel qui augmente de volume en présence de 25 liquide ;

(3) un moyen (30) interposé entre la paroi et la première couche pour retarder la libération de la composition de dimenhydrinate par la forme posologique ;

(b) un moyen de sortie (23) ménagé dans la paroi 30 pour libérer de la forme posologique la dose à libération retardée de composition de dimenhydrinate ; et

(c) une quantité posologique d'une première dose (24) de dimenhydrinate placée sur la paroi extérieure de la forme posologique.

35 17. Forme posologique destinée à être employée comme antitussif pour délivrer une dose immédiate et une dose

retardée de dextrométhorphan à un receveur, caractérisée en ce qu'elle comprend :

5 (a) une paroi (22) constituée au moins en partie d'une composition semiperméable qui est perméable à un liquide extérieur et sensiblement imperméable à une composition de médicament, ladite paroi entourant :

10 (1) une quantité posologique d'une composition de dextrométhorphan (27) ;

10 (2) une composition d'hydrogel (29) dont le volume augmente en présence de liquide, cette composition d'hydrogel étant au contact de la composition de dextrométhorphan ;

15 (3) un moyen (30) pour retarder la libération de la composition de dextrométhorphan par la forme posologique, ce moyen étant interposé entre la paroi et la composition de dextrométhorphan ;

20 (b) au moins un passage de sortie (23) pratiqué dans la paroi pour libérer la composition de dextrométhorphan de la forme posologique ; et

20 (c) une quantité posologique d'une dose immédiate de dextrométhorphan (24) supportée par la surface externe de la paroi de la forme posologique.

FIG.1

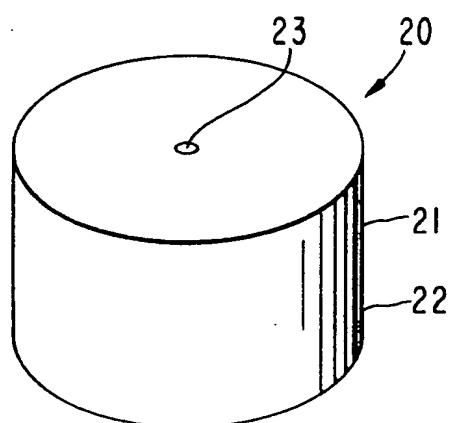


FIG.2

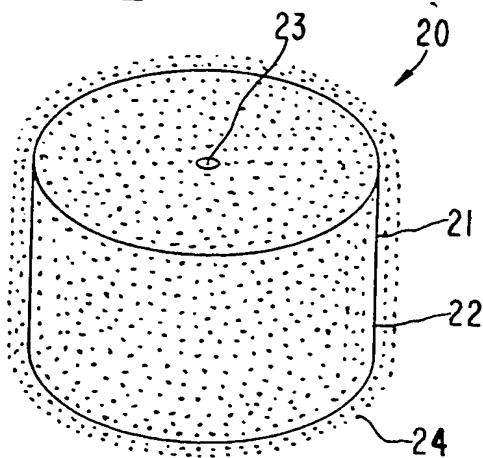
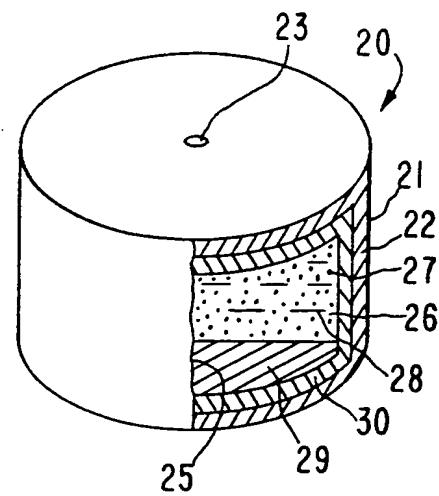


FIG.3



2/2

FIG.4

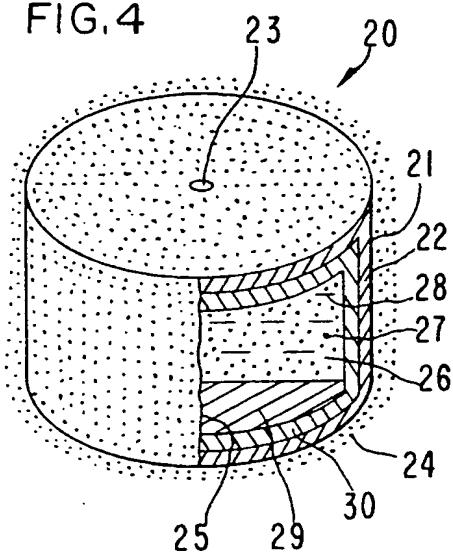


FIG.5

